

· 临床研究 ·

奥司他韦雾化吸入联合口服治疗人感染 H7N9 禽流感四例效果观察

李忠 傅小云 房晓彬 李佳 陈涛 邱隆敏 蔡静 王万灵 潘宗琴
张宇 周建林

【摘要】 目的 探讨奥司他韦雾化吸入治疗人感染 H7N9 禽流感病例的临床疗效。**方法** 分析我院 2017 年 3 月 6 日至 4 月 12 日收治的 4 例 H7N9 禽流感患者诊疗过程,在常规抗病毒治疗(奥司他韦 150 mg,口服,2 次/d)基础上尝试联用奥司他韦(奥司他韦 75 mg,胶囊内粉末融入 20 ml 生理盐水,2 次/d)雾化吸入,并同时予以抗菌、血液净化及免疫调节治疗,并观察其疗效。**结果** 经治疗 4 例患者分别于治疗后第 3、3、4、1 天病毒核酸转阴;4 例病例均治愈出院,无后遗症。**结论** 奥司他韦雾化吸入联合口服治疗能明显缩短病毒核酸转阴时间,可提高抗 H7N9 禽流感病毒疗效,提高人感染 H7N9 禽流感患者治愈率。

【关键词】 人感染 H7N9 禽流感; 雾化吸入; 奥司他韦

Clinical efficacy observation of atomization inhalation combined with oral administration of oseltamivir in 4 cases with H7N9 avian influenza Li Zhong^{*}, Fu Xiaoyun, Fang Xiaobin, Li Jia, Chen Tao, Qiu Longmin, Cai Jing, Wang Wanling, Pan Zongqin, Zhang Yu, Zhou Jianlin. *The People's Hospital of QIAN East-southern state of Guizhou Province, Guizhou Kaili 556000, China
Corresponding author: Li Zhong, Email: gzli6@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of atomization inhalation combined with oral administration of oseltamivir in treatment of human infection with H7N9 avian influenza. **Methods** To analyze the clinical data of 4 patients hospitalized from Mar 6th 2017 to Apr 12th 2017 with avian influenza (H7N9) infection treated by conventional therapy (oseltamivir, 150 mg, po, Bid) plus with oseltamivir inhalation (75 mg dissolved in 20 ml N.S., Bid) and administered with antibacterial treatment, blood purification and immunomodulators. **Results** Undergoing these comprehensive therapies, Bronchial lavage fluid and pharynx of 1 case was negative for H7N9 RNA after 24 h, 2 cases negative for H7N9 after 3 d and 1 case negative for H7N9 RNA after 4 d. All patients were cured and discharged without any complications. **Conclusions** Aseltamivir inhalation combined with oral treatment can significantly shorten the time of virus nucleic acid turning negative, improve the efficacy of anti avian influenza virus H7N9, and increase the cure rate of avian influenza H7N9 infection patients.

【Key words】 Human infection with H7N9 avian influenza; Atomization inhalation; Oseltamivir

我国为人感染 H7N9 禽流感病例全球首发^[1], 2016 年 9 月开始出现第五波散发病例,12 月份以来确诊病例明显增多,病死率高,贵州省是第一次出现疫情,先发病的 6 例仅 1 例成活,如何降低死亡率,是我们面临的巨大挑战。众所周知,在综合治疗的基础上,及时有效的抗病毒治疗是救治成功的关键。奥司他韦是治疗人感染 H7N9 禽流感病毒感染的首选药物^[2-3],目前仅有口服制剂,其口服后经肝脏和

(或)肠壁酯酶转化为活性代谢产物(奥司他韦羧酸盐)而发挥抗病毒作用^[4]。有研究报道奥司他韦在体外可直接杀伤 H5N1 病毒,也可作用于正常细胞,阻断该细胞被 H5N1 病毒感染^[5]。故我们分析奥司他韦也许存在通过口服之外的途径去杀伤 H7N9 禽流感病毒或阻断该病毒感染正常细胞的可能。因此,我们对本院 2017 年 3—4 月收治的 4 例 H7N9 禽流感患者,在常规治疗的基础上尝试性加用奥司他韦雾化吸入,以期阻断病毒在肺内的播散,避免肺内新病灶的出现,经观察取得了很好的疗效,患者全部治愈,现将诊治经过报道如下。

一、对象与方法

1. 一般资料:本研究对象均来自黔东南苗族侗族自治州人民医院 2017 年 3 月 6 日至 4 月 12 日期

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.24.009

作者单位:556000 贵州凯里,黔东南苗族侗族自治州人民医院(李忠、房晓彬、蔡静、王万灵、潘宗琴、张宇、周建林);遵义医学院附属医院 ICU(傅小云、陈涛),感染科(李佳、邱隆敏)

通信作者:李忠,Email:gzli6@163.com

间住院患者,治疗前报请院相关部门批准并征得患者知情同意。4 例患者均为男性,平均年龄 49 岁,诊断均符合国家卫计委《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 2017 年第一版》标准^[6],发病前均有禽类接触史,采集其呼吸道分泌物 H7N9 病毒核酸检测结果为阳性,并由省疾控中心复核确诊,起病时均伴发热、咳嗽、咳痰、畏寒、全身乏力等症状,其中 3 例患者合并低钾周期性麻痹、陈旧性肺结核、高血压、肾结石等基础疾病,胸部影像学检查提示均合并肺部炎症性病变,其中病例 1 为重症患者。

2. 方法:4 例患者在口服奥司他韦及常规综合治疗的基础上,加用奥司他韦 75 mg(将胶囊内粉剂溶解于 20 ml 生理盐水中)雾化吸入治疗,2 次/d,详见表 1。奥司他韦胶囊为罗氏制药有限公司生产,产品批号 M1025,分装批号 SH0063。雾化器为其乐康成人型一次性使用雾化器。病毒核酸检测采用 RT-PCR 技术。4 例患者给予鼻导管持续吸氧、吸痰护理,均未使用机械通气或正压通气治疗。针对性地给予血液净化清除炎症介质及减轻肺水肿、输入人血白蛋白和(或)同型血浆提高胶体渗透压,使用人免疫球蛋白及注射用胸腺法新提高患者免疫功能,皮下注射重组人粒细胞刺激因子以促进粒细胞生长,使用抗生素防治继发感染,用乌司他丁清除氧自由基及抑制炎症介质释放。

表 1 奥司他韦使用情况

病例	口服剂量及疗程	雾化	
		剂量	疗程
1	150 mg, 2 次/d, 10 d, 75 mg 1 次/8 h, 1 d	75 mg 2 次/d	17 d
2	150 mg, 2 次/d, 8 d, 75 mg 2 次/d, 5 d	75 mg 2 次/d	14 d
3	150 mg, 2 次/d, 6 d, 75 mg 2 次/d, 8 d	75 mg 2 次/d	11 d
4	150 mg, 2 次/d, 5 d, 早 150 mg、晚 75 mg, 6 d	75 mg 2 次/d	6 d

3. 观察指标:观察 4 例病例治疗前后疾病转归,包括:临床表现,呼吸道标本病毒核酸检测情况,实验室及影像学 X 线检查结果,肺部病灶变化。

二、结果

1. 临床转归及病毒核酸检测:由疾控中心专业

人员采样留取两份呼吸道标本(鼻咽分泌物及深部痰)作病毒核酸检测,雾化治疗后 1~4 d,4 例患者第 1 次病毒核酸检测转阴,分别间隔 24 h 以上再次阴性后解除隔离,详见表 2。治疗后患者咳嗽、咳痰、胸闷等呼吸道症状及发热等症状逐渐好转,详见表 3。呼吸频率、血常规及血气分析均恢复正常,详见表 4。复查胸部影像 X 线检查,肺部原发病灶均逐渐吸收好转,均无新发病灶,详见图 1~4。

2. 不良反应:治疗期间患者无恶心、呕吐、失眠、头晕等不良反应,无气促、哮鸣音加重等情况,仅病例 3 稍感口腔干燥。所有病例经省、州专家组会诊后宣布人感染 H7N9 禽流感治愈并出院。

三、讨论

人感染 H7N9 禽流感是由甲型 H7N9 禽流感病毒感染引起的一种急性呼吸道传染病。H7N9 禽流感病毒可同时结合分布在人类上呼吸道及气管上的唾液酸 α -2,6 型受体(人流感病毒受体)和肺组织中的唾液酸 α -2,3 型受体(禽流感病毒受体),但 H7 血凝素与唾液酸 α -2,3 型受体亲和力更高,容易感染人类的下呼吸道上皮细胞,且病毒可持续复制^[6]。奥司他韦口服后转化为奥司他韦羧酸盐,通过特异性抑制流感病毒表面的神经氨酸酶活性,阻止其在宿主细胞内复制、表达以及释放^[4]。

本组病例,分别在奥司他韦雾化吸入治疗第 3、3、4、1 天后第一次尝试检测就发现病毒核酸转阴,平均 2.75 d,间隔 24 h 再次检测仍阴性,明显优于相关报道中单用奥司他韦口服抗病毒治疗到病毒核酸转阴的平均时间 6.5 d^[7]。4 例患者接受奥司他韦雾化吸入治疗的时间分别为发病后 10、9、14、6 d,平均 9.75 d,虽然较晚,但仍取得较好疗效。

人感染 H7N9 禽流感患者容易发展为重症^[8],本次观察的病例 2、3、4 在入院时均有两项达到了诊断重症的次要标准,病例 1 入院时为重症患者,所有病例经积极治疗,病情均未进一步加重,肺部未出现新发病灶,呼吸道症状渐缓解,肺部病灶逐渐吸收,各项实验室检查指标逐渐恢复正常,避免了气管插管等机械通气。

表 2 患者一般资料及病毒核酸检测情况

病例	年龄(岁)	禽类接触史	基础疾病	发病到确诊时间(d)	病毒核酸检测第一次转阴距雾化治疗时间(d)	病毒核酸检测第二次转阴距雾化治疗时间(d)
1	40	有	低钾周期性麻痹、病毒性心肌炎	10	3	5
2	43	有	陈旧性肺结核	9	3	5
3	53	有	高血压、肾结石	14	4	5
4	60	有	无	6	1	3

表 3 4 例患者临床表现变化

临床表现	例 1			例 2			例 3			例 4		
	治疗前	病毒转阴时	出院时	治疗前	病毒转阴时	出院时	治疗前	病毒转阴时	出院时	治疗前	病毒转阴时	出院时
发热	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
咳嗽	+	+	±	+	-	-	+	±	-	+	+	-
咳痰	+	+	-	+	-	-	+	±	-	+	+	-
咯血痰	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	±	-
呼吸困难	+	±	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
肌肉酸痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
头痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
消化道症状	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注: +: 表示症状明显, ±: 表示症状轻微, -: 表示无症状

表 4 患者呼吸频率、血常规及血气分析变化情况

临床指标	例 1			例 2			例 3			例 4		
	治疗前	病毒转阴时	出院时	治疗前	病毒转阴时	出院时	治疗前	病毒转阴时	出院时	治疗前	病毒转阴时	出院时
呼吸频率(次)	41	26	18	22	20	22	29	22	20	25	24	20
血常规												
WBC	3.53	8.20	5.64	3.00	11.42	5.90	3.11	10.5	6.33	3.70	10.18	5.31
N(%)	56.7	67.4	52.5	69.8	70	63.4	58.9	73.9	59.4	63.3	84.2	58.9
L(%)	38.6	18	34.9	22.7	17.5	25.9	33.8	20.7	30.1	32.1	8.8	27.6
PLT/ $\times 10^9/L$	157	237	254	155	307	160	133	232	372	169	250	266
血尿素氮(mmol/L)	2.61	7.21	8.73	2.61	3.32	4.91	9.72	4.02	7.43	3.59	3.56	4.40
血气分析												
PaO ₂	73	91.3	94.2	67	72.1	94.8	62.4	80.6	87	83.6	85.5	97.8
PaCO ₂	35.1	38.6	36.9	28.5	48.9	42.9	33.3	38.8	34.9	29.8	30.4	34.9
SaO ₂	95.1	96.6	97.2	94.5	94.9	89.1	92.3	96.3	95.6	96.5	96.9	96.3
氧合指数	208	276	448	231	248	451	221	278	414	245	294	466
ALT(U/L)	49	38	44	138	165	49	69	53	41	88	53	14
AST(U/L)	127	52	28	195	98	21	115	54	37	203	93	111
LDH(U/L)	997	436	150	674	331	134	495.2	322.4	171	358.9	221	227
CK(U/L)	1 009	114	38	178	93	28	542	112	61	213	54	27
MYO($\mu g/L$)	69.8	278.3	35.9	37.0	27.2	25.6	151.7	78.3	42.5	40.9	32.1	35.1
CRP(mg/L)	/	42.7	1.6	91.6	6.7	3.1	95.4	98.6	8.4	150.9	34.9	14.5
PCT($\mu g/L$)	0.236	0.182	0.052	0.182	0.560	0.067	0.359	0.106	0.054	0.310	0.119	0.032

注: WBC: 白细胞; PLT: 血小板; PaO₂: 氧分压; PaCO₂: 二氧化碳分压; SaO₂: 血氧饱和度; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 肌酸激酶; MYO: 肌红蛋白; CRP: C 反应蛋白; PCT: 降钙素原

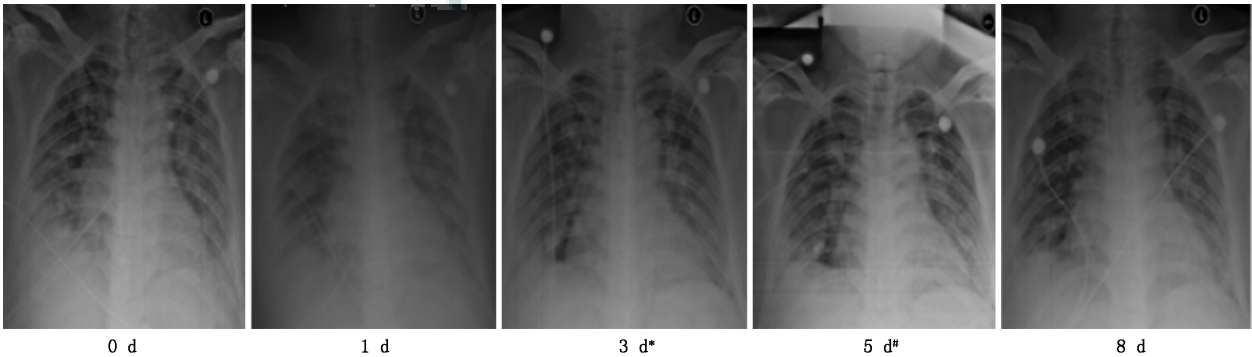


图 1 病例 1 奥司他韦雾化及口服治疗前及治疗后胸部 X 线片

注: * 表示第一次咽拭子及深部痰病毒核酸检测转阴, # 表示第二次咽拭子及深部痰病毒核酸检测转阴(以下相同)

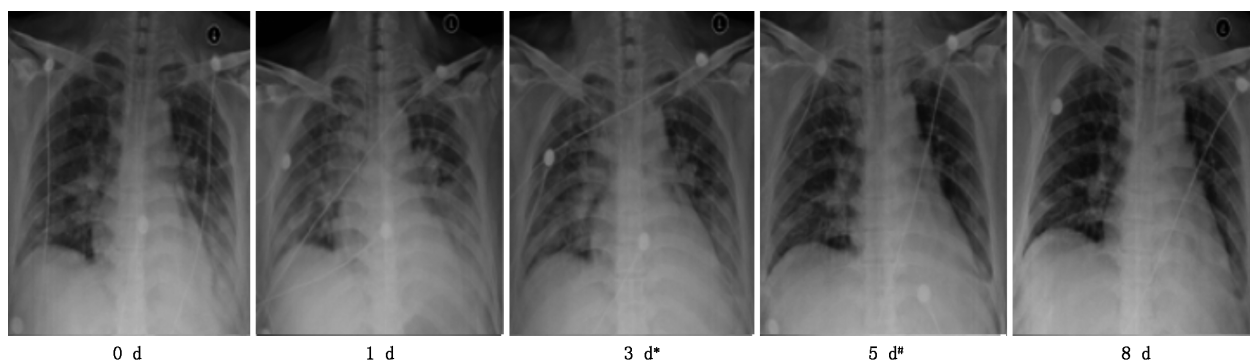


图2 病例2 奥司他韦雾化及口服治疗前及治疗后胸部 X 线片

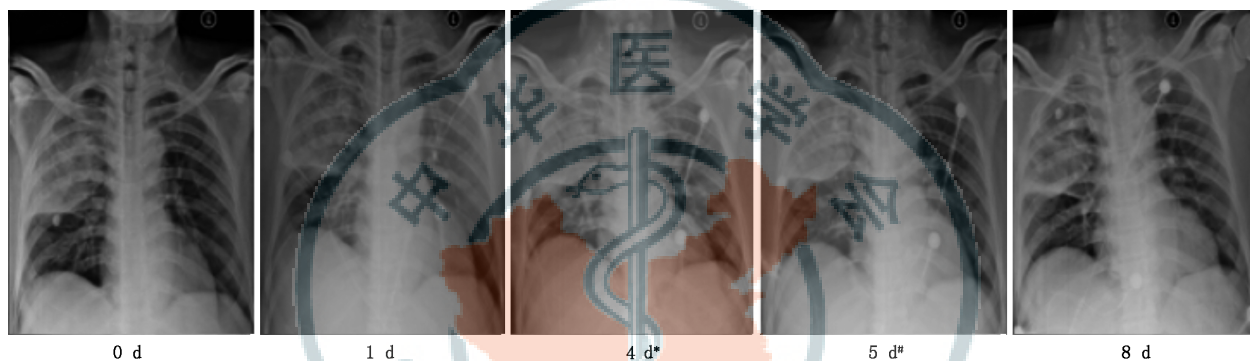


图3 病例3 奥司他韦雾化及口服治疗前及治疗后胸部 X 线片

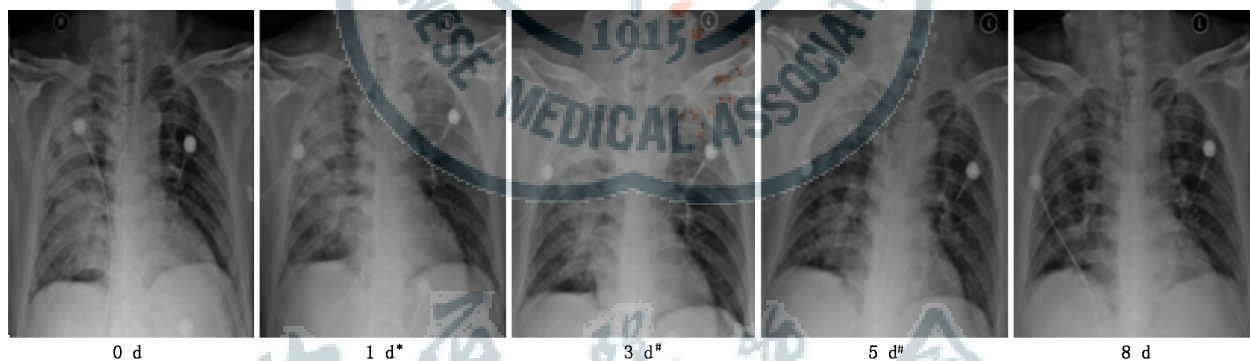


图4 病例4 奥司他韦雾化及口服治疗前及治疗后胸部 X 线片

奥司他韦雾化吸入治疗人感染 H7N9 禽流感国内外尚未见报道。近期有研究^[9]发现,奥司他韦雾化吸入可提高小鼠感染 H7N9 禽流感的抗病毒疗效,为该治疗提供了一定的动物实验依据。

单纯口服奥司他韦抗病毒治疗人感染 H7N9 禽流感病例的死亡率很高^[10-11],而我院奥司他韦雾化吸入联合口服治疗的 4 例患者全部救治成功,疗效显著,初步总结治疗经验如下:奥司他韦雾化吸入联合口服治疗能使呼吸道 H7N9 病毒核酸快速转阴,阻止病毒肺内播散,及时控制病情发展。该治疗方法简易可行,在基层医院也能开展,可在人感染 H7N9 禽流感病例以及其他流感病例的救治中试

用。但由于该病的特殊性,该方法与报道中单纯口服奥司他韦的疗效的巨大差别,以及从医学伦理学方面考虑而未能设置对照组。我们初步观察的病例数较少,有待更多的基础及临床试验进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Gao RB, Cao B, Hu YW, et al. Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus [J]. N Engl J Med, 2013, 368(20):1888-1897. DOI:10.1056/NEJMoa1304459.
- [2] Hai R, Schmolke M, Leyva-Grado VH, et al. Influenza A (H7N9) virus gains neuraminidase inhibitor resistance without loss of in vivo virulence or transmissibility [J]. Nat Commun, 2013, 4:2854. DOI:10.1038/ncomms3854.

- [3] Liu X, Li T, Zheng Y, et al. Poor responses to oseltamivir treatment in a patient with influenza A (H7N9) virus infection [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2013, 2(5): e27. DOI: 10.1038/em.2013.30.
- [4] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial. US Oral Neuraminidase Study Group [J]. *JAMA*, 2000, 283(8): 1016-1024. DOI: 10.1001/jama.283.8.1016.
- [5] 刘丽华, 朱翔, 张宇峰, 等. 金刚烷胺和奥司他韦体外抗 H5N1 亚型禽流感病毒的作用 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(5): 635-640. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2010.0146.
- [6] 国家卫计委. 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2017 年第一版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.01.001.
- [7] Zhang Y, Gao H, Liang W, et al. Efficacy of oseltamivir-peramivir combination therapy compared to oseltamivir monotherapy for Influenza A (H7N9) infection: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 76. DOI: 10.1186/s12879-016-1383-8.
- [8] Lei Zhou, Ruiqi Ren, Lei Yang, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A (H7N9) virus in China, September-December 2016 [J]. *Western Pac Surveill Response*, 2017, 8(1): 6-14. DOI: 10.5365/wpsar.2017.8.1.001.
- [9] Leyva-Grado VH, Palese P. Aerosol administration increases the efficacy of oseltamivir for the treatment of mice infected with influenza viruses [J]. *Antiviral Res*, 2017, 142: 12-15. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.03.002.
- [10] Cheng QL, Ding H, Sun Z, et al. Retrospective study of risk factors for mortality in human avian influenza A (H7N9) cases in Zhejiang Province, China, March 2013 to June 2014 [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 39: 95-101. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.09.008.
- [11] Wang H, Xiao X, Lu J, et al. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 534. DOI: 10.1186/s12879-016-1840-4.
- (收稿日期: 2017-05-03)
(本文编辑: 陈新石)

第二届国际股骨头坏死高峰论坛暨第十四届全国股骨头坏死治疗学习班

为提高股骨头坏死治疗水平, 促进新技术、新项目的临床应用, 降低并发症, 减少、防范医疗纠纷, 加强骨科医师之间的联系, 由大连大学附属中山医院举办的国家级继续医学教育项目“第二届国际股骨头坏死高峰论坛暨第十四届全国股骨头坏死治疗学习班”定于 2017 年 9 月 8-10 日在大连召开。本次学习班具有很强的学术性和实用性, 参加学员授予国家 I 类继续医学教育学分 6 分。本次会议将邀请 20 余名国内外知名骨科、生物材料领域专家就股骨头坏死基础、临床研究新进展作专题报告。此外, 本次学习班特别开设髋关节周围解剖观摩以及股骨头坏死保头手术观摩课程, 推广和规范股骨头坏死治疗技术, 共同为股骨头坏死治疗技术的推广应用做出贡献。

会议诚挚邀请您踊跃投稿, 并将择优选取部分稿件进行大会发言, 与顶级专家同台讨论骨坏死相关的热点问题。

征稿要求: (1) 论文未公开发表; (2) 中文摘要字数在 800 字以内, 摘要按“目的、方法、结果、结论”四项式撰写。 (3) 请代表按照: 基础研究与转化医学、骨显微修复、保髋治疗、新材料新技术应用与护理康复与教育五个专题标明投稿类型。投稿截止时间: 2017 年 8 月 10 日; 投稿邮箱: gksys@126.com

如您参加本次会议, 针对会议内容及参会行程安排等事宜请联系: 电话: 0411-62893509; Email: gksys@126.com。

大会秘书: 刘保一 18698733599; 王本杰 18698733566; 王威 15840815038。

第十四届北京国际消化疾病论坛

由国家消化系统疾病临床医学研究中心、中国医师协会消化医师分会、中国医药质量管理协会临床试验及大数据质量管理分会、首都医科大学附属北京友谊医院、中国医学科学院北京协和医院、北京市临床医学研究所、北京市消化疾病中心、首都医科大学消化病学系共同主办的第十四届北京国际消化疾病论坛将于 2017 年 6 月 16-18 日在北京召开, 就有关消化疾病的专题开展广泛的研讨。

第十四届北京国际消化疾病论坛在秉承消化、消化内镜、肝病、普通外科、影像、病理及护理相结合, 现场直播内镜、腔镜手术操作等特色的基础上, 继续开展联合、专题论坛, 将邀请国内外众多知名专家, 就某一课题进行深入研讨, 介绍本学

科的最新进展, 力求推动我国消化事业前进。我们相信, 本次盛会将为各位专家、学者提供一个良好的交流机会, 我们诚挚地欢迎您的到来。

本次论坛将广泛征集论文, 优秀论文将入册《消化疾病观察》。

更多会议信息及详细征文要求请登录网站查询: www.bdde-bfh.com.cn。

大会组委会联系地址: 首都医科大学附属北京友谊医院北京市消化疾病中心 (北京市西城区永安路 95 号, 邮编: 100050)。联系人: 李辉; 电话: 010-63138339; Email: bdde@bdde-bfh.com.cn。